UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNGEN UND NEBENWIRKUNGEN DER SEQUENTIALMETHODE IN DER HORMONALEN OVULATIONSHEMMUNG

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Marlene Biehl

Saarbrücken

1973

1974

Aus der Universitäts-Frauenklinik Homburg - Saar
(Direktor: Prof. Dr.med. H. Limburg)

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNGEN UND NEBENWIRKUNGEN DER SEQUENTIALMETHODE IN DER HORMONALEN OVULATIONSHEMMUNG

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1973

vorgelegt von
Marlene Biehl

geb. am 24. 10. 1944 in Quierschied

Dekan: Prof. Dr.med. G.AJutzler
Referent: Prof. Dr.med. G. Heinen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 1. 1974

Meinen Eltern und meinem Mann
in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547310_0082

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung und Themastellung	4
II.	Chemie des Zweiphasenpräparates	6
III.	Untersuchungsgut und Methodik	8
IV.	Untersuchungsergebnisse	11
V.	Diskussion	26
VI.	Zusammenfassung	32
VII.	Schrifttum	34

I. Einleitung und Themastellung

Nach den ersten erfolgreichen Untersuchungen über den Einsatz der hormonalen Ovulationshemmung, die von PINCUS und anderen (1, 12, 13, 14) durchgeführt wurden, erreichte insbesondere die hormonale Kontrazeption sehr bald eine weltweite Bedeutung und Anerkennung. Es handelte sich bei der ursprünglich beschriebenen Methode um die sogenannte Einphasenmethode, bei welcher eine Kombination von Östrogenen und Gestagenen vom 5. bis 24. Zyklustag zur Anwendung kam. Diese Form der konventionellen Ovulationshemmung von PINCUS wurde in den sechziger Jahren vielfach modifiziert, sowohl im Hinblick auf eine zeitlich verlängerte Anwendung im Zyklus als auch in der Art einer Zyklusstraffung durch eine zeitlich festgelegte und zyklusmäßig sich wiederholende Tabletteneinnahme, wodurch der Konzeptionsschutz noch optimaler gestaltet werden konnte (6, 7, 11).

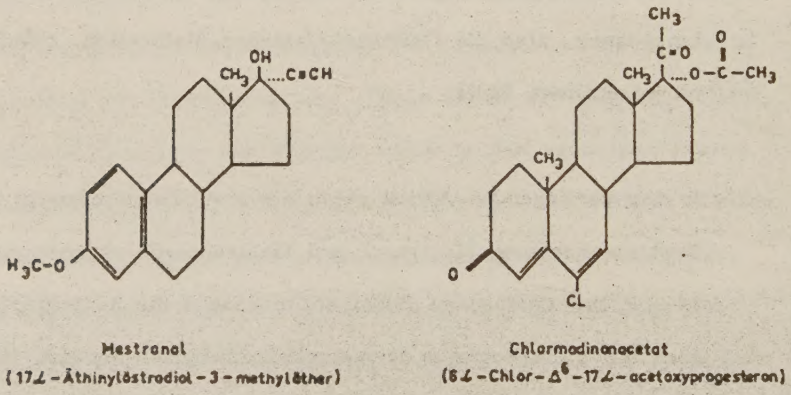
Eine neue Form der hormonalen Ovulationshemmung wurde erstmals 1963 von GOLDZIEHER (3, 4, 5) angegeben. Es handelt sich hierbei um eine Zweiphasenbehandlung, wobei in der ersten

Phase Östrogene allein und in der zweiten Phase die Kombination von Östrogen-Gestagen zur Anwendung kam. Als Vorteil dieser Methode wurden neben einer besseren allgemeinen Verträglichkeit geringere Auswirkungen auf die Uterusschleimhaut diskutiert. Von einigen Autoren (15, 16, 17), die bereits ausreichende Erfahrungen mit dieser Methode haben, wurde darauf hingewiesen, daß die kontrazeptive Sicherheit in Abhängigkeit von der Dosis bzw. Potenz der alleinigen Östrogen-Verabreichung steht (8, 9, 10, 18). Außerdem spielt hierbei der zeitliche Umfang der zweiten Behandlungsphase, also die Östrogen-Gestagen-Medikation, offenbar eine wesentliche Rolle.

In der vorliegenden Arbeit stand ein Zweiphasenpräparat in der Zusammensetzung Mestranol und Mestranol-Chlormadinonacetat 14 + 7 zur Verfügung. Dabei sollte sowohl die kontrazeptive als auch die therapeutische Wirksamkeit überprüft werden. Neben der exakten Erfassung eventueller Nebenwirkungen im Zyklusverlauf und allgemeiner Nebenerscheinungen sollte besonderer Wert auf die Erfassung der Veränderungen der Vaginalschleimhaut gelegt werden.

II. Chemie des Zweiphasenpräparates

Das zur Anwendung kommende Zweiphasenpräparat stand in einer Zykluspackung mit 21 Tabletten zur Verfügung, wobei die ersten 14 Tabletten als Östrogen 0,1 mg Mestranol und die folgenden 7 Tabletten als Östrogen-Gestagen-Kombination 0,1 mg Mestranol + 1,5 mg Chlormadinonacetat enthielten (Abb. 1).



Mestranol
(17α-Äthinylästradiol-3-methyläther)

Chlormadinonacetat
(6α-Chlor-Δ^6-17α-acetoxyprogesteron)

Abbildung 1: Strukturformel von Mestranol (=Östrogenkomponente) und Chlormadinonacetat (Gestagenkomponente).

Bei der Östrogenkomponente handelt es sich um den 3-Methyläther des oral wirksamen 17α-Äthinylöstradiol.

Das Gestagen Chlormadinonacetat ist ein Progesteronabkömmling, wobei es sich um das 6α-Chlor-6-dehydro-17α-acetoxyprogesteron handelt.

III. Untersuchungsgut und Methodik

1. Patientengut

Das Zweiphasenpräparat kam bei 127 Frauen in 1.077 Behandlungszyklen zur Anwendung. Das Untersuchungskollektiv rekrutierte sich aus dem Patientinnengut der Univ.-Frauenklinik Homburg-Saar.

2. Einnahmemodus

Als Einnahmemodus kam das gestraffte Behandlungsschema - 21 Therapietage und 7 behandlungsfreie Tage - zur Anwendung. Dabei wurden 14 Tage lang 0,1 mg Mestranol verabreicht; in den darauffolgenden 7 Tagen täglich 0,1 mg Mestranol + 1,5 mg Chlormadinonacetat. Darauf folgten jeweils 7 behandlungsfreie Tage, wonach erneut mit der Therapie begonnen wurde.
Der Einnahmemodus wird in Abbildung 2 veranschaulicht.

3. Indikationen

Die Behandlung erfolgte zum Teil aus kontrazeptiver, zum Teil aus therapeutischer Indikation. Die genaue Aufschlüsselung des

Abbildung 2: Einnahmemodus bei der Zweiphasentherapie.

Patientengutes nach Indikationen mit Durchschnittsalter gibt die Tabelle I wieder.

Tabelle I: Aufschlüsselung des Patientengutes nach Indikationsgebieten mit Durchschnittsalter.

Indikationen	Zahl der behandelten Frauen n = 127	Durchschnittsalter der Patientinnen
Kontrazeption	73 (57,5 %)	32 Jahre
Zyklusanomalie	36 (28,4 %)	32 Jahre
Endometriose	2 (1,6 %)	33 Jahre
funktionelle Sterilität	5 (3,9 %)	25 Jahre
funktionelle Dysmenorrhoe	5 (3,9 %)	30 Jahre
konstitutioneller Hochwuchs	1 (0,8 %)	16 Jahre
Akne vulgaris	5 (3,9 %)	21 Jahre

Vor Beginn der Therapie wurden alle Patientinnen gynäkologisch untersucht; außerdem erfolgte jeweils die Untersuchung der Brust sowie die Entnahme eines Vaginalsmears.

Die Patientinnen wurden zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in 4wöchentlichen Abständen einbestellt. Von allen Patientinnen wurde die exakte Messung der Basaltemperatur gefordert, d.h. jeden Morgen sollte um die gleiche Zeit mit dem gleichen Thermometer die rektale Temperatur gemessen und in entsprechende Vordrucke eingetragen werden. Neben den Morgentemperaturen waren auch die Dauer und Stärke der aufgetretenen Blutungen, die Tabletteneinnahme sowie eventuell auftretende Nebenwirkungen in diesen Vordrucken zu verzeichnen.

Die Befragung der Patientinnen nach Beschwerden unter der Therapie erfolgte vorwiegend durch den gleichen Untersucher unter Vermeidung von Suggestivfragen, um eine möglichst objektive Erfassung der allgemeinen Nebenwirkungen zu gewährleisten.

Zur Beurteilung der Beeinflussung des Vaginalepithels wurden bei jeder Untersuchung Vaginalabstriche mittels Watteträger aus dem vorderen und hinteren Scheidengewölbe entnommen.

IV. Untersuchungsergebnisse

1. Klinische Wirksamkeit

Die Abbildung 3 zeigt die Aufgliederung des Patientengutes in Anzahl der Frauen und Anzahl der Behandlungszyklen.

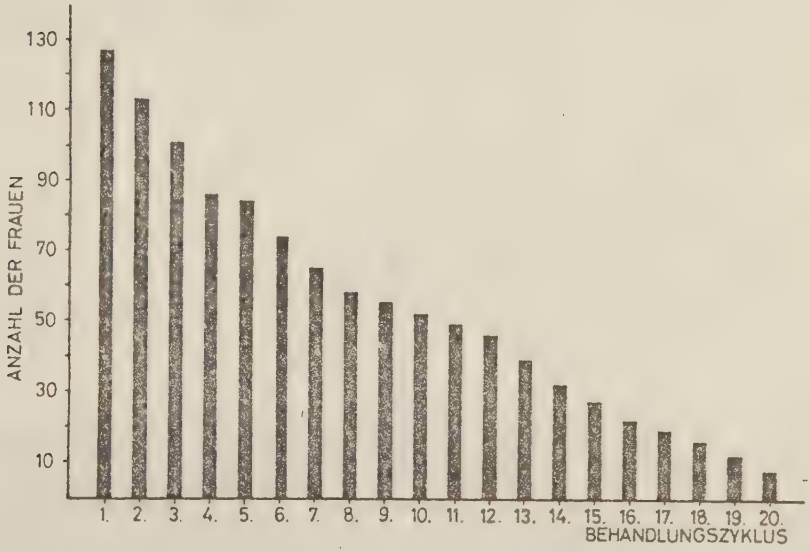


Abbildung 3: Anzahl der Frauen und Anzahl der Behandlungszyklen.

In der Abbildung 4 ist der Zeitpunkt des Auftretens der Abbruchblutung nach Einnahme der letzten Tablette wiedergegeben. Auf der Ordinate ist die Zahl der auswertbaren Zyklen in % angegeben, in denen eine Entzugsblutung nach Therapie mit dem Zweiphasenpräparat aufgetreten ist. Auf der Abszisse sind die Tage nach Absetzen der Zweiphasentherapie eingezeichnet.

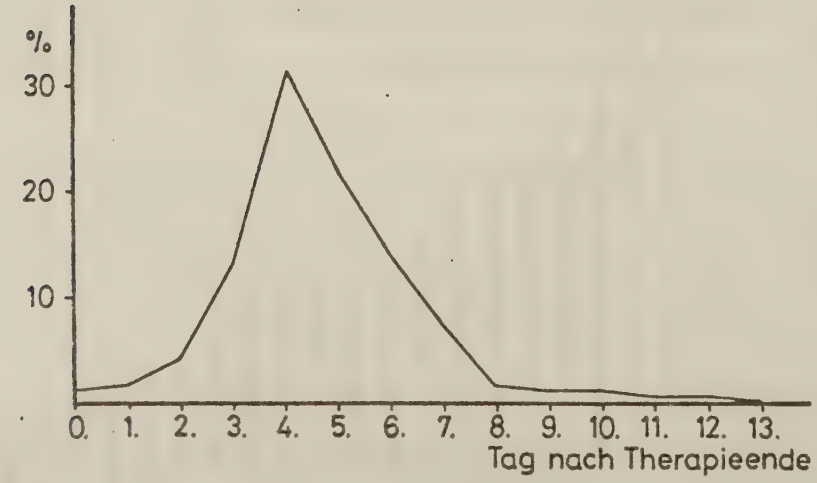


Abbildung 4: Zeitpunkt des Auftretens der Entzugsblutungen.

Wie aus der Abbildung 4 hervorgeht, liegt das Eintreten der Entzugsblutung zwischen dem 2. und 8. Tag mit einem Häufigkeitsgipfel am 4. Tag.

Das Säulendiagramm der Abbildung 5 veranschaulicht die Dauer der Entzugsblutung in Tagen. Auf der Ordinate ist die Anzahl der auswertbaren Zyklen in % und auf der Abszisse die Blutungsdauer in Tagen angegeben.

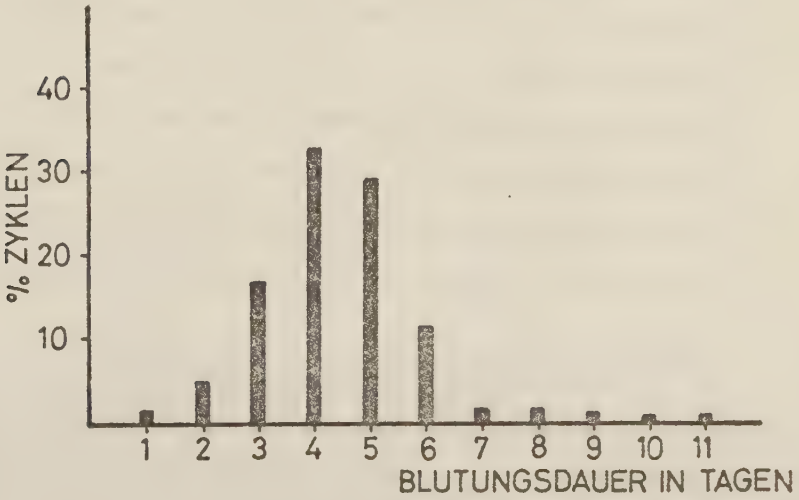


Abbildung 5: Dauer der Entzugsblutungen in Tagen.

Die Blutungsdauer lag zwischen 1 - 7 Tagen mit einem Maximum bei 4 Tagen.

Im Hinblick auf die kontrazeptive Sicherheit konnte in keinem Fall das Auftreten einer Schwangerschaft beobachtet werden, so daß der Pearl's Index gleich 0 war.

Aus therapeutischer Indikation kann im Hinblick auf die klinische Wirksamkeit gesagt werden, daß bei den Zyklusanomalien unter Behandlung eine Normalisierung auftrat. Bei den Fällen mit funktioneller Dysmenorrhoe und Akne vulgaris konnte in allen Fällen eine Besserung der Krankheitsbilder festgestellt werden. Die Fälle von konservativer Endometriosebehandlung, funktioneller Sterilität und konstitutionellem Hochwuchs lassen auf Grund der kurzfristigen Behandlungsdauer eine endgültige Aussage nicht zu.

2. Nebenwirkungen im Zyklusverlauf

Unter Störungen im Zyklusverlauf verstehen wir Blutungen, die unter der Behandlung auftreten und zwar einmal verspätete Entzugsblutungen und sekundäre Amenorrhoen, zum andern Blutungen, die während des Zyklus auftreten, d.h. je nach ihrer Stärke Schmierblutungen oder "Spottings" und stärkere "Durchbruchsblutungen".

Als verspätete Blutung oder "silent menstruation" bezeichnen wir eine Abbruchblutung, die nach dem 6. Tag nach der letzten Tabletteneinnahme auftritt. Bleibt die Abbruchblutung bis zum 60. Tag nach Beendigung der Therapie aus, so bezeichen wir dies als "sekundäre Amenorrhoe".

Die folgende Tabelle II zeigt die Störungen im Zyklusverlauf unter der Therapie mit dem Zweiphasenpräparat. Zunächst bezogen auf die Anzahl der Patientinnen fand sich in 7,1 % Spottings, in 4,7 % Durchbruchsblutungen, in 26,0 % verspätete Blutungen und in 4,7 % sekundäre Amenorrhoen. Bezogen auf die Anzahl der Zyklen traten in 1,0 % Spottings, in 0,8 % Durchbruchsblutungen, in 10,0 % verspätete Blutungen und in 1,2 % eine sekundäre Amenorrhoe auf.

In Abbildung 6 und 7 wird aufgezeigt, an welchen Zyklustagen die Spottings bzw. Durchbruchsblutungen unter der Zweiphasentherapie auftraten.

Tabelle II: Störungen im Zyklusverlauf unter der Zweiphasentherapie.

Nebenwirkungen	Frauen	Zyklen
Spottings	9 (7,1 %)	11 (1,0 %)
Durchbruchsblutungen	6 (4,7 %)	9 (0,8 %)
verspätete Blutungen	33 (26,0 %)	108 (10,0 %)
sekundäre Amenorrhoen	6 (4,7 %)	13 (1,2 %)

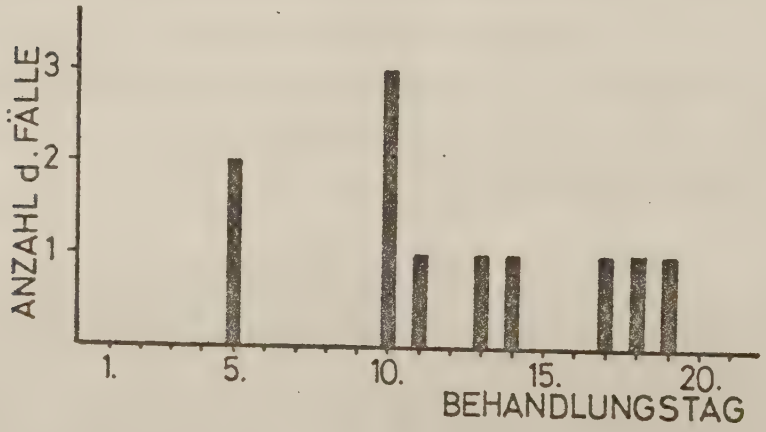


Abbildung 6: Zeitpunkt des Auftretens von Spottings unter der Zweiphasentherapie.

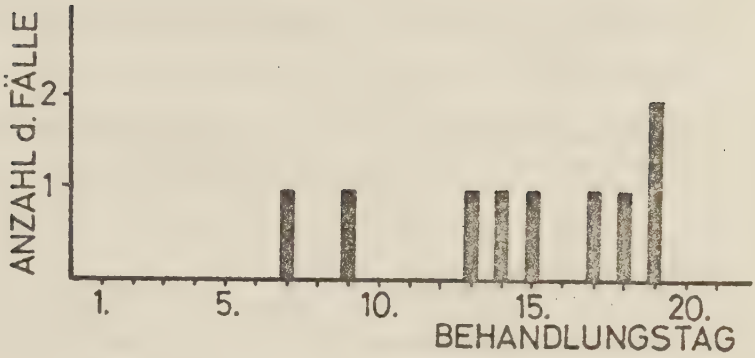


Abbildung 7: Zeitpunkt des Auftretens von Durchbruchsblutungen unter der Zweiphasentherapie.

3. Verhalten der Basaltemperatur

In der Tabelle III sind die verschiedenen Verlaufsformen der Basaltemperatur während der Behandlung mit dem Zweiphasenpräparat dargestellt.

Eine biphasische Verlaufsform fand sich in 2,9 % der Fälle. Hierbei handelt es sich jeweils um erste Behandlungszyklen. Es kann daher angenommen werden, daß in diesen Zyklen eine Ovulation stattgefunden hat.

Eine allmähliche Hyperthermie, also ein langsamer treppenförmiger Anstieg der Basaltemperatur, ergab sich in 0,9 %

Tabelle III: Verhalten der Basaltemperatur unter der Zweiphasentherapie.

Verhalten der Basaltemperaturkurve	Anzahl der durchgemessenen Zyklen (n = 905)
biphasisch	26 (2,9 %)
allmähliche Hyperthermie	8 (0,9 %)
monophasisch-hypertherm	113 (12,5 %)
monophasisch-hypotherm	722 (79,8 %)
Hyperthermie, bedingt durch Gestagen	36 (4,0 %)

der Fälle, während sich in 12,5 % der Fälle eine monophasische Hyperthermie zeigte. Hierbei kann über das mögliche Auftreten einer Ovulation nichts ausgesagt werden.

Am häufigsten, nämlich in 79,8 % der Fälle, fand sich ein hypothermer Basaltemperaturkurvenverlauf, in denen ein Ausbleiben der Ovulation angenommen werden muß.

Eine Hyperthermie in der 2. Zyklushälfte zur Zeit der Östrogen-Gestagen-Gabe fand sich in 4,0 %. Dieses Verhalten kann eventuell durch einen noch vielfach diskutierten thermogenetischen Effekt des verabreichten Gestagens bedingt sein.

4. Allgemeine Nebenwirkungen

Besonderer Wert wurde auf die genaue Erfassung der allgemeinen Nebenerscheinungen gelegt. In der Tabelle IV sind diese Ergebnisse zusammengestellt.

Tabelle IV: Allgemeine Nebenwirkungen, bezogen auf Anzahl der Frauen und Anzahl der Zyklen.

Beschwerden	Zahl der Patientinnen n = 127	Zahl der Zyklen n = 1.077
Nervosität	4 (3,1 %)	4 (0,4 %)
Kopfschmerzen und Schwindelgefühl	17 (13,4 %)	23 (2,1 %)
Magen-Darm-Syndrom	25 (19,7 %)	37 (3,4 %)
Mastodynie	2 (1,6 %)	2 (0,2 %)
Beinsyndrom	10 (7,9 %)	16 (1,5 %)
Allergie	9 (7,3 %)	11 (1,0 %)
Chloasma uterinum	2 (1,6 %)	
Libidoabnahme	1 (0,8 %)	
Absetzen wegen Unverträglichkeit	9 (7,3 %)	

Wegen völliger Unverträglichkeit wurde das Präparat bei 9 Patientinnen, also in 7,3 % der Fälle, abgesetzt.

Unter den Beschwerden am häufigsten war das Magen-Darm-Syndrom mit 19,7 %, bezogen auf die Anzahl der Patientinnen, und 3,4 %, bezogen auf die Anzahl der Zyklen.

Mit 13,4 % der Patientinnen in 2,1 % der Zyklen folgten Kopfschmerzen und Schwindelgefühl.

Über ein Beinsyndrom klagten 7,9 % der Frauen in 1,5 % der Zyklen.

Mastodynie gaben nur 1,6 % der Patientinnen in 0,2 % der Zyklen an, während eine Libidoabnahme nur von 1 Patientin (0,8 %) bemerkt wurde.

Ein Chloasma uterinum trat bei 2 Frauen (1,6 %) auf.

Eine Beeinflussung der Leberfunktion, ophthalmologische Manifestationen sowie Auftreten von Thrombosen wurden nicht beobachtet.

5. Wirkung auf das Vaginalepithel

Von Interesse war die Wirkung des Zweiphasenpräparates auf die Vaginalschleimhaut. Es wurden daher in bestimmten Abständen Smearkontrollen durchgeführt.

Bei der zytologischen Auswertung der Vaginalsmears konnte im Rahmen der hormonalen Zytodiagnostik festgestellt werden, daß

unter der Sequentialtherapie mit dem überprüften Zweiphasenpräparat insgesamt ein guter Östrogeneffekt des Vaginalepithels zu verzeichnen war. Gegen Ende der zyklischen Zweiphasentherapie und auch einige Tage nach Abschluß der Behandlung sowie einige Tage vor Eintritt der Entzugsblutung ließ sich dann zunehmend eine ausgeprägte Progesteronwirkung erkennen.

Zur weiteren Untermauerung dieser zytohormonalen Ergebnisse wurden aufwendige Indexbestimmungen durchgeführt und zwar bestimmten wir den

Eosinophilie-Index
Kernpyknose-Index und
Reifungs-Index.

Diese Ergebnisse sind in den Abbildungen 8, 9, 10 und 11 dargestellt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Indexbestimmungen im allgemeinen die zytohormonalen Befunde bestätigen.

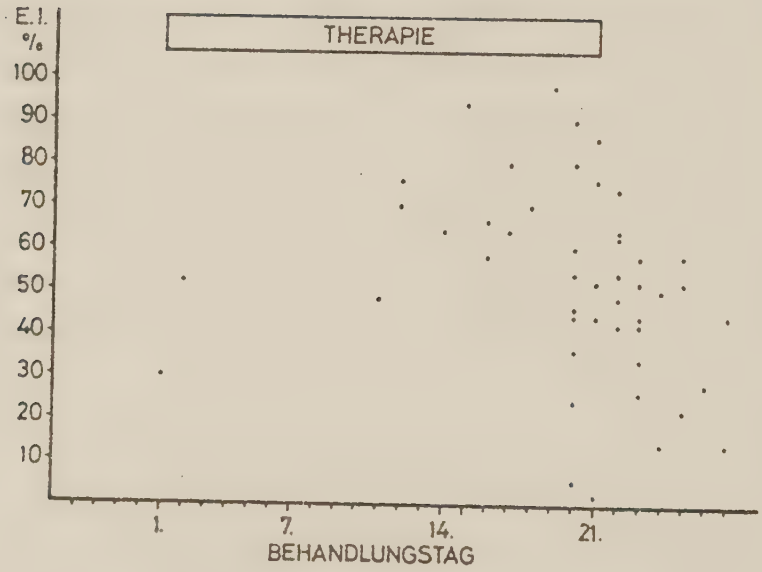


Abbildung 8: Eosinophilie-Index unter der Therapie mit dem überprüften Zweiphasenpräparat.

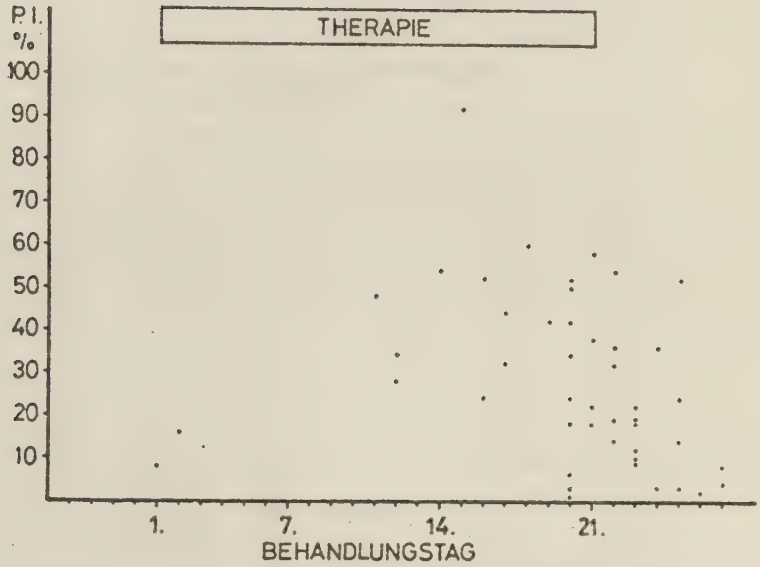


Abbildung 9: Kernpyknose-Index unter der Therapie mit dem überprüften Zweiphasenpräparat.

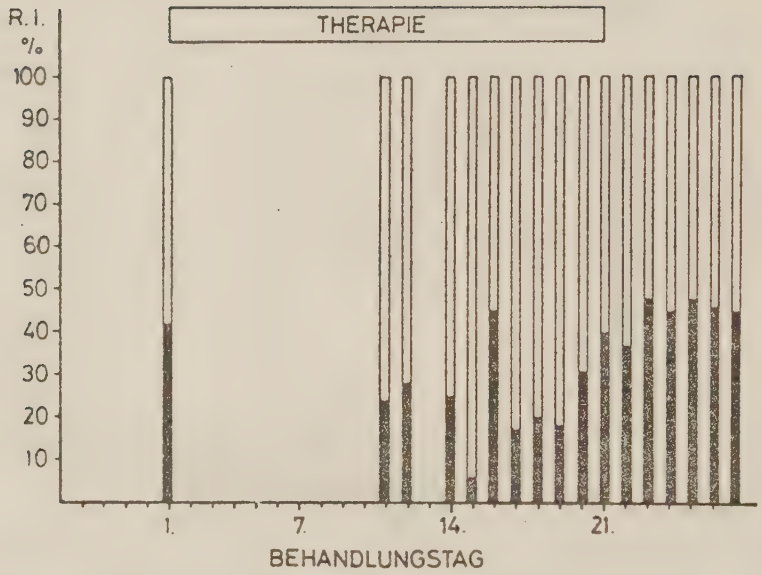


Abbildung 10: Reifungs-Index unter der Therapie mit dem überprüften Zweiphasenpräparat.

▭ = Superficialzellen

▬ = Intermediärzellen

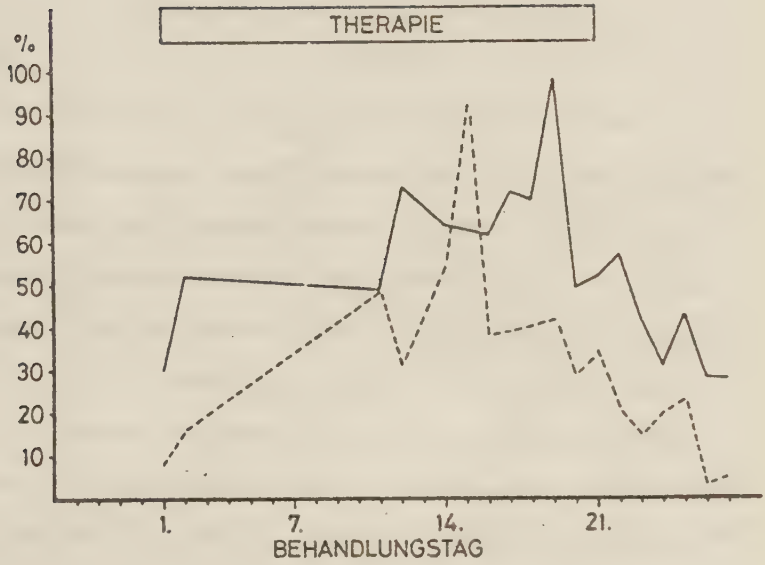


Abbildung 11: Mittelwerte sowohl des Eosinophilie- als auch des Kernpyknose-Index unter der Therapie mit dem überprüften Zweiphasenpräparat.

——— = Eosinophilie-Index (Mittelwert)

- - - - = Kernpyknose-Index (Mittelwert)

V. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen und Nebenwirkungen eines Sequentialpräparates in der hormonalen Ovulationshemmung durchgeführt. Bei dem Sequentialpräparat handelte es sich um die zyklische Verabreichungsform 14 + 7, wobei in der ersten Phase 0,1 mg Mestranol und in der zweiten Phase die Östrogen-Gestagen-Kombination 0,1 mg Mestranol + 1,5 mg Chlormadinonacetat verabfolgt wurden. Die zyklische Verabreichung wurde im Sinne der gestrafften Zyklusmodifikation durchgeführt.

Das Gesamtbehandlungskollektiv umfaßte 127 Frauen mit 1.077 Behandlungszyklen. Die Behandlung erfolgte bei dem Patientengut zum Teil aus kontrazeptiver, zum Teil aus therapeutischer Indikation. Was den Behandlungserfolg angeht, so kann festgestellt werden, daß die kontrazeptive Sicherheit vollkommen war - Pearl's Index = 0 - ein Ergebnis, was der konventionellen Einphasenmethode nicht nachsteht.

Zur Kritik der kontrazeptiven Wirksamkeit der Zweiphasenmethode muß gesagt werden, daß die kontrazeptive Sicherheit insbeson-

dere gebunden ist an die Dosis bzw. die Potenz der Östrogen-Gabe in der ersten Behandlungsphase. D.h. im Hinblick auf unsere Untersuchungsreihe muß die tägliche Östrogengabe in der ersten Behandlungsphase zumindest 100 γ Mestranol betragen. Außerdem ist für die kontrazeptive Wirksamkeit die exakte tägliche Tabletteneinnahme von größter Wichtigkeit, da unseres Erachtens ein Überlappungseffekt bei fehlerhafter Einnahme nicht in dem Maße besteht wie bei der konventionellen Einphasentherapie. Zum andern läßt sich die kontrazeptive Sicherheit bei der Zweiphasenmethode dadurch erhöhen, daß man die Östrogen-Gestagen-Gabe der zweiten Phase auf Kosten der alleinigen Östrogenverabreichung erweitert.

Bei den therapeutischen Indikationen ergab sich bei den leichteren Zyklusstörungen unter der Behandlung eine optimale Zyklusregulierung.

Bei den Fällen von funktioneller Dysmenorrhoe und Akne vulgaris konnte in den Behandlungszyklen Beschwerdefreiheit festgestellt werden.

Über die therapeutischen Ergebnisse bei der konservativen Endometriosebehandlung, bei der funktionellen Sterilität und bei einem

Fall von konstitutionellem Hochwuchs kann keine endgültige Aussage gemacht werden, da der Behandlungszeitraum nicht ausreichend lang war.

Von besonderer Bedeutung erscheint die Beeinflussung der Akne vulgaris, wofür unseres Erachtens die Gestagenkomponente Chlormadinonacetat verantwortlich zu machen ist.

Diese Ergebnisse in kontrazeptiver als auch therapeutischer Hinsicht entsprechen denen anderer Untersucher, wie beispielsweise GOLDZIEHER u.a. (3, 4).

Bei den beobachteten Nebenwirkungen im Zyklusverlauf fand sich eine Gesamtzwischenblutungsfrequenz von 1,8 % der Zyklen (Durchbruchsblutungen und Spottings). Bei GOLDZIEHER und Mitarbeiter (3,4) und GOLDZIEHER und RICE-WRAY (5) lag diese Rate mit 2,6 % etwas höher. Japanische Untersucher (2) konnten eine Zwischenblutungsfrequenz von 1,4 % der Zyklen beobachten.

Verspätete Entzugsblutungen fanden sich in unserem Untersuchungskollektiv in 10 % der Zyklen, während demgegenüber die japanischen Autoren (2) nur in 0,2 % der Zyklen einen verzögerten Blutungseintritt feststellen konnten.

Sekundäre Amenorrhoen stellten wir in 1,2 % der Zyklen fest, während bei GOLDZIEHER und RICE-WRAY (5) diese Rate mit 4,3 % deutlich höher liegt.

Die Entzugsblutungen traten vorwiegend zwischen dem 2. und 7. Tag nach Absetzen des Präparates mit einem Häufigkeitsgipfel am 4. Tag nach Therapieende auf. Die Blutungsdauer betrug zwischen 1 bis 7 Tagen mit einem Maximum bei 4 Blutungstagen. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der japanischen Autoren überein (2).

An allgemeinen Nebenwirkungen wurden die von der konventionellen Einphasenmethode her bekannten Nebenerscheinungen beobachtet, wobei ein Vergleich unserer Zahlen mit denen anderer Untersucher nicht möglich ist, da bekanntermaßen sehr unterschiedliche Kriterien in der Bewertung dieser allgemeinen Nebenwirkungen herangezogen werden.

Lediglich der Prozentsatz der Frauen, die die Therapie wegen schwerer Unverträglichkeit nicht weiterführen konnten, was in unserem Kollektiv 7,3 % der Probandinnen waren, stellt einen gewissen objektiven Wertmesser der allgemeinen Verträglichkeit dar. Diese Zahl liegt unseres Erachtens in dem gleichen Be-

reich wie die Unverträglichkeitsrate bei den konventionellen Einphasenpräparaten (7).

Die Frequenz des beobachteten Bein-Syndroms und der allergischen Hautreaktion war gegenüber den bekannten Zahlen bei der Einphasentherapie nicht erhöht.

Schwerwiegende extragenitale Nebenwirkungen wie thromboembolische, ophthalmologische und neurologische Störungen, das Auftreten eines Diabetes, eines Ikterus oder auch eines karzinomatösen Prozesses wurden nicht beobachtet.

Nicht unbedeutend ist die Kontrolle der fortlaufenden Basaltemperaturmessung, die bei unseren Untersuchungen zumindest in 79,8 % der durchgemessenen Zyklen den Hinweis ergab, daß auf Grund der monophasisch-hypothermen Verlaufsform eine Anovulation bestand. Lediglich in 2,9 % fand sich eine biphasische Verlaufsform, die in den ersten Behandlungszyklen auftrat, wobei es sich offenbar um Durchbruchsovulationen handelte.

Auf Grund dieser Tatsache muß festgestellt werden, daß die kontrazeptive Sicherheit im ersten Behandlungszyklus bei Therapiebeginn am 5. Zyklustag nicht optimal ist. Eine Verbesserung der kontrazeptiven Sicherheit könnte unseres Erachtens dadurch

erreicht werden, daß man am 1. Zyklustag des ersten Behandlungszyklus mit der ovulationshemmenden Zweiphasentherapie beginnt.
Die weiter beobachteten Verlaufsformen der Basaltemperatur wie allmähliche Hyperthermie, die monophasische Hyperthermie und die Hyperthermie, bedingt durch die Gestagengabe, lassen eindeutige Schlüsse auf Ovulation bzw. Anovulation nicht zu.

Von besonderem Interesse war in der vorliegenden Arbeit die Wirkung des Zweiphasenpräparates auf das Vaginalepithel. Die hormonale Zytodiagnostik ergab hierbei einen ausgeprägten Östrogeneffekt, der erst in der letzten Behandlungsphase durch die stärkere Gestagenwirkung überlappt wurde. Eine weitere Untermauerung erhielten diese Befunde durch die zytologischen Indexbestimmungen, die in Form des Eosinophilie-, des Kernpyknose- und des Reifungs-Index erstellt wurden.
Im Vergleich zur konventionellen Einphasentherapie scheint auf Grund dieser zytologischen Befunde eine physiologisch günstigere Substitution mit der Zweiphasentherapie möglich zu sein.

VI. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit kam bei einem Gesamtkollektiv von 127 Frauen mit insgesamt 1.077 Behandlungszyklen ein neues Zweiphasenpräparat sowohl aus kontrazeptiver als auch aus therapeutischer Indikation zur Anwendung. Neben einer optimalen Sicherheit bei einem Pearl's Index von 0 waren gute Ergebnisse bei den funktionellen Zyklusstörungen zu verzeichnen. Desgleichen wurde Beschwerdefreiheit unter der Behandlung bei Akne vulgaris sowie bei funktionellen Dysmenorrhoen erzielt. Endgültige Aussagen hinsichtlich des Therapieerfolges können jedoch wegen der geringen Fallzahl und der kurzen Behandlungsdauer nicht gemacht werden.

Die Nebenwirkungen im Zyklusverlauf waren insbesondere bei einer Gesamtzwischenblutungsfrequenz von 1,8 % im Vergleich zur konventionellen Einphasentherapie außerordentlich günstig. Die Rate der allgemeinen Nebenerscheinungen ist mit den Ergebnissen der modernen Einphasentherapie durchaus vergleichbar.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß es sich bei dem vorliegenden Zweiphasenpräparat um eine sehr brauchbare neue

Modifikation in der hormonalen Ovulationshemmung handelt, die einen besonderen Platz bei den therapeutischen Indikationen einnehmen wird. Außerdem ist diese Form auch als Kontrazeptivum geeignet und insbesondere bei den doch häufig kombinierten Indikationen, wobei sowohl aus therapeutischer als auch aus kontrazeptiver Indikation die hormonale Ovulationshemmung zur Anwendung kommt.

VII. Schrifttum

1. BICKENBACH, W.; PAULIKOVICS, E.: Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau.
Zbl. Gynäk. 68: (1944) 153-157

2. CHIAKI, S.; YOSHIO, A.: Cooperative studies of sequences. A sequential oral contraceptive agent in Japan.
J. Jap. Obstet. Gynec. Soc. 15: (1968) 2

3. GOLDZIEHER, J.W.; MARTINEZ-MANAUTOU, J.; LIVINGSTON, N.B.; MOSES, L.E.; RICE-WRAY, E.: The use of sequential estrogen and progestin to inhibit fertility.
West. J. Surg. 71: (1963) 187-190

4. GOLDZIEHER, J.W.; BECERRA, C.; GUAL, C.; LIVINGSTON, N.B.; MAQUEO, M.; MOSES, L.E.; TIETZE, C.: New oral contraceptive. Sequential estrogen and progestin.

14. PINCUS, G.; ROCK, J.; GARCIA, C.R.; RICE-WRAY, E.; PANIAGUA, M.; RODRIGUEZ, J.: Fertility control with oral medication.
Amer. J. Obstet. Gynec. 75: (1958) 1333 - 1346

15. RICE-WRAY, E.; PENA, A.; MAQUEO, M.: Ovanon - a new sequential oral contraceptive.
Int. J. Fertil. Steril. 13: (1968) 453 - 459

16. RINDT, W.; HEINEN, G.; HIRSCH, M.; EDELMANN, H.; BUCHMANN, S.: Hormonale Kontrazeption mit Zweiphasenpräparaten neueren Typs.
Schweiz. Med. Wschr. (in Druck)

17. STERBA, R.; Kontrazeptive Zweiphasentherapie mit Mestranol und Dehydromethylacetoxyprogesteron.
Zbl. Gynäk. 89: (1967) 756 - 767

18. TENHAEFF, D.; FELDMANN, H.U.; RUPEK, R.: Kontrazeption mit 2 niedrig dosierten Mestranol-

Norethisteron-Kombinationen.

Fortschr. Med. 90: (1972) 479 - 482.

Amer. J. Obstet. Gynec. 90: (1964) 404-411

5. GOLDZIEHER, J.W.; RICE-WRAY, E.: Oral contraception. Mechanism and management. Charles C. Thomas, Springfield 1966

6. HALLER, J.: Ovulationshemmung durch Hormone. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1965

7. HEINEN, G.: Über Ovulationshemmer. Hippokrates 38: (1967) 53-60

8. HEINEN, G.: Neue Aspekte in der medikamentösen Antikonzeption. Prakt. Arzt 7: (1970) 786-796

9. HEINEN, G.: Die differenzierte Anwendung von Kombinations- und Sequentialpräparaten in der hormonalen Ovulationshemmung. Prakt. Arzt 7: (1970) 1159-1166

10. HEINEN, G.; GEIBEL, W.; HIRSCH, M.; JACOBS, C.; KÜBLER, W.; MARZEN, D.; UMLA, H.: Vergleichende Untersuchungen mit 3 verschiedenen Mestranol-Norethisteron-Kombinationen zur Ovulationshemmung.
Ärztl. Praxis 24: (1972) 3037 - 3039

11. KAISER, R.: Hormonale Ovulationshemmung - Methoden, Indikationen, Nebenwirkungen, Ergebnisse.
Dtsch. Med. Wschr. 88: (1963) 2325 - 2330

12. PINCUS, G.: Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction and early development in mammals.
Acta Endocr. (Suppl.) 28: (1956) 18 - 35

13. PINCUS, G.: Long term administration of Enovid to human subjects.
Proc.Symp. on 19-nor-progestational steroids, p. 105 - 118; Searle Res. Lab., Chicago 1957

Herrn Prof. Dr.med. G. Heinen möchte ich recht herzlich danken für die Überlassung des Themas sowie seine Hilfe bei der Erstellung und Abfassung der vorliegenden Arbeit.

Lebenslauf

Am 24.10.1944 wurde ich als Tochter des Konditormeisters Walter Schönenberger und seiner Frau Elli, geb. Hartmann, in Quierschied geboren.
Von 1950 bis 1955 besuchte ich die Volksschule in Dudweiler. 1955 bestand ich die Aufnahmeprüfung in die Sexta am Mädchen-Realgymnasium in Homburg, wo ich am 2. März 1964 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1964 begann ich das Studium der Medizin an der Universität des Saarlandes. 1965 bestand ich in Saarbrücken das Vorphysikum und 1966 das Physikum an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg. Das Studium der Medizin beendete ich an der gleichen Fakultät mit dem Staatsexamen im Dezember 1969.

Die vorgeschriebene Medizinalassistentenzeit leistete ich in der Univ.-Frauenklinik Homburg-Saar, in der Chirurgischen Abteilung der Knappschaftsklinik Sulzbach und in der Inneren Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Saarbrücken ab.

Im Februar 1971 begann ich die Facharztausbildung für Innere Krankheiten in der Inneren Abteilung des St. Josef-Krankenhauses Dudweiler unter Leitung von Herrn Chefarzt Dr. Müller.

Seit 1971 bin ich mit dem Arzt Helmut-Robert Biehl aus Saarbrücken verheiratet.